

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПОСРЕДСТВОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ

[Е. Н. Кравченко², А. В. Мишутина¹](#)

¹БУЗОО «Клинический родильный дом № 1» (г. Омск)

²ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития
(г. Омск)

Изучен цитокиновый профиль сыворотки крови женщин с ранними преждевременными родами, угрозой прерывания беременности и физиологической беременности. Установлены корреляционные связи между показателями цитокинового профиля исследуемых групп, дана характеристика наиболее значимых для исследуемой проблемы цитокинов. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ФНО, антагониста рецепторов интерлейкина-1 β , интерферона-альфа (ИФН- α), интерферона-гамма (ИФН- γ) определяли методом ИФА. Установлено, что при угрозе прерывания беременности содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИФН- α , ИФН- γ в сыворотке крови повышается в различной степени по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности. Повышенный уровень показателя ИЛ-8 в сыворотке крови во время беременности указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера для ранней диагностики прерывания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, цитокины, хемокины, иммунный ответ.

Кравченко Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ЦПК и ППС ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», телефон рабочий: 8 (3812) 23-02-93, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Мишутина Алеся Викторовна — врач акушер-гинеколог дневного стационара женской консультации МУЗ «Клинический родильный дом № 1», заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ЦПК и ППС ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», телефон рабочий: 8 (3812) 94-01-47, e-mail: alesyadok@mail.ru

Актуальность. Проблема невынашивания беременности (НБ) чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах, что обусловлено высокой частотой этой патологии, достигающей, по данным ВОЗ, 15–20 % исходов всех беременностей,

тяжелыми последствиями для физического состояния женщины, а также тем фактом, что в 25–57 % случаев причины невынашивания остаются неустановленными [2].

Известно, что спонтанный аборт может быть спровоцирован большим количеством эндогенных и экзогенных причин. Однако многие аспекты проблемы НБ являются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения. Выяснению этих вопросов может способствовать использование в полном объеме диагностических возможностей известных методов исследования и новых медицинских технологий.

Нарушение иммунореактивности организма является причиной НБ в 50 % случаев. Речь идет об ауто- и аллоиммунных процессах [3]. До 30–40 % преждевременных родов обусловлено развитием инфекции [4], поэтому параллельно с определением роли инфекции чрезвычайно интересны исследования патогенетической значимости нарушения цитокинового профиля в механизмах родов, в том числе и преждевременных.

Целью исследования явилось изучение роли цитокинов при НБ в сроке 22–28 недель. Для этого было изучено содержание цитокинов в сыворотке крови при осложненной беременности ($n = 69$), в том числе клинически выраженной угрозе прерывания беременности ($n = 31$), преждевременных родах (ПР) плодом с экстремально низкой массой тела ($n = 38$).

Материалы и методы. Было обследовано 100 беременных женщин, которых разделили на 3 клинические группы: 1-я группа — 31 женщина с ПР с экстремально низкой массой плода (ЭНМТП) в сроке 22–27 недель, 2-я группа — 38 женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22–27 недель, после проведенного курса сохраняющей терапии беременность сохранена и закончилась родами в срок у 31-й женщины, а у семи женщин ПР в сроке 30–34 недели, 3-я группа — 31 женщина с физиологически протекающей беременностью в сроке 22–27 недель ($n = 31$).

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая у всех беременных и родильниц на 1–3-и сутки после ПР в сроке 22–27 недель.

Содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , -6, -8, -2, ФНО, антагонист рецепторов интерлейкина-1 β , интерферон-альфа (ИФН- α), интерферон-гамма (ИФН- γ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Мультискан (Лабсистемс), Финляндия.

При анализе полученных результатов был использован метод непараметрической статистики в связи с распределением, отличным от нормального (сравнение показателей между независимыми группами — критерий Манна-Уитни), с целью статистического изучения связи между показателями цитокинового профиля использовался также непараметрический метод — ранговая корреляция Спирмена. Данные представлены в виде Me (Q1—Q3), где Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q3 — верхний квартиль.

Результаты и обсуждение. В результате исследования стало очевидным, что уровень про- (ИЛ-8, -2, -1РА, -1 β , -6, ФНО, ИФН- γ , ИФН- α) и противовоспалительных (ИЛ-6, -4) цитокинов в группах женщин с ПР с ЭНМТП и с угрозой прерывания беременности в сроке 22–27 недель определенно отличается от такового при физиологической беременности.

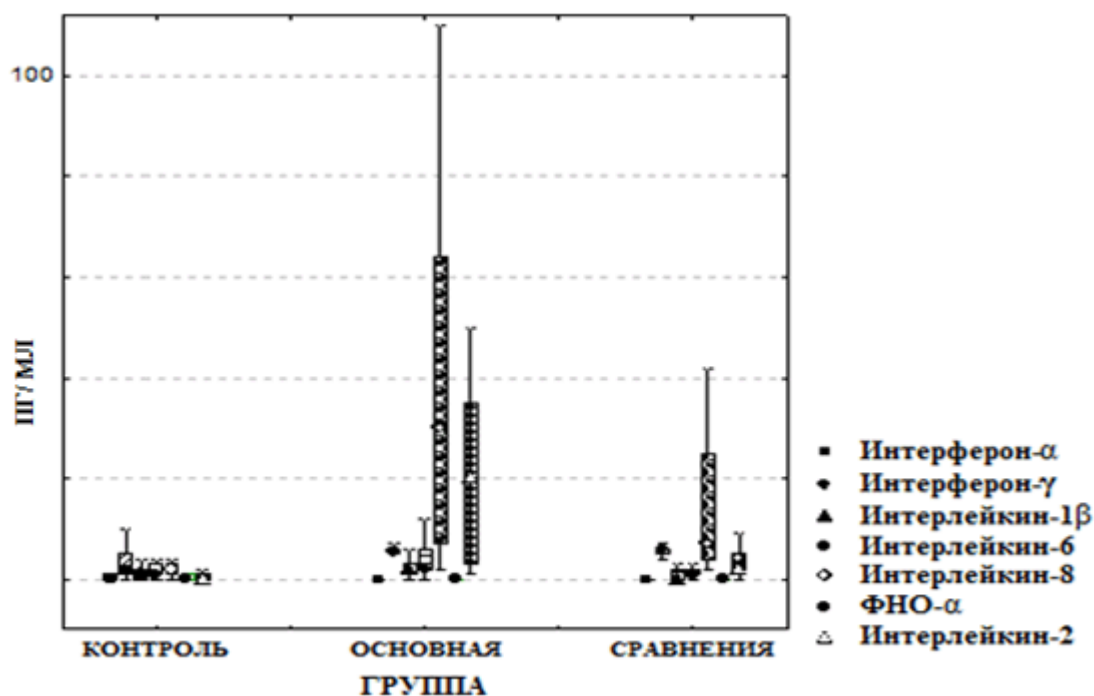


Рис. 1. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин исследуемых групп,
* — статистически значимые различия с группой «Контроль»

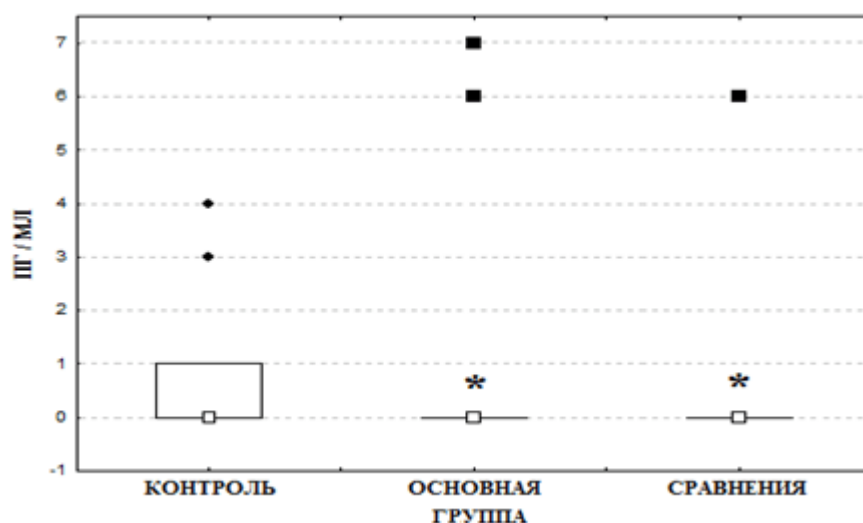


Рис. 2. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови женщин исследуемых групп,
* — статистически значимые различия с группой «Контроль»

При угрозе прерывания беременности наиболее выраженное увеличение уровня обнаружено для ИЛ-8 (в 16 раз) и ИЛ-2 (в 12 раз), ИЛ-1РА (в 2 раза) (рис. 1). В незначительной степени изменилось количество ИЛ-1β, -6, -4. Основное действие ИЛ-1β направлено на индукцию синтеза клетками молекул адгезии и ряда цитокинов, таких как ИЛ-2, -6, -8 и ФНО, запускающих каскад воспалительных реакций. В основной группе беременных относительно значений контрольной группы обнаружено существенное статистически значимое увеличение уровней ИЛ-8 и -2 (рис. 1), играющих пусковую роль в механизме родов [7]. Значительное повышение ИЛ-8 при преждевременных родах плодом с ЭНМТ в нашей работе указывает на то, что это может являться прогностическим признаком исхода беременности.

В послеродовом периоде в сыворотке крови показатели ИЛ-8 и –2 выросли (в 25 раз), ИЛ-6 (в 4 раза), ИЛ-1РА (в 2раза). Незначительно изменились ИЛ-1β, –4 (рис. 2). Значительно выросли показатели ИНФ-α (в 6 раз), ИНФ-γ (в 2,5 раза).

Интерес представляет значимо сниженный уровень ФНО-α в основной группе по сравнению с физиологически протекающей беременностью. При физиологическом течении беременности содержание в крови ФНО-α повышается к концу второго — началу третьего триместра беременности, обеспечивая контроль за пролиферацией клеток плаценты соответственно нормальному развитию плода [8]. Низкий уровень ФНО-α, возможно, вносит дополнительный вклад в дисрегуляцию нормального течения беременности и развития плода.

Выраженные изменения в основной группе исследуемых выявлены и в содержании ИФН-γ, превышавшего значения третьей группы (в 2,5 раза), в содержании ИФН-α значимых отличий между группами не выявлено. Основными продуцентами ИФН-γ являются активированные как вирусами, так и бактериями CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты [9]. По данным ряда авторов, избыточная продукция ИФН-γ подавляет секрецию эпителиоцитами матки факторов роста, необходимых для пролиферации и дифференцировки трофобласта [10].

Учитывая, что провоспалительные цитокины, формирующие воспалительный процесс, преобладают над регуляторными цитокинами, можно сделать выводы о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Корреляции Спирмена показателей цитокинов у женщин исследуемых групп

Сопоставляемые показатели	I группа (n = 31)	II группа (n = 38)	III группа (n = 31)
ИЛ-16 / ФНО-α	0,387 p = 0,034	1 p = 0,770	1 p = 0,921
ИЛ-16 / ИЛ-8	–0,052 p = 0,785	0,328 p = 0,044	0,385 p = 0,032
ИЛ-1 РА / ФНО-α	0,399 p = 0,029	1 p = 0,616	1 p = 0,816
ИФН-α / ФНО-α	0,364 p = 0,048	1 p = 0,821	1 p = 0,907
ИЛ-2 / ИЛ-6	–0,020 p = 0,915	0,155 p = 0,353	0,356 p = 0,049
ИЛ-2 / ФНО-α	0,387 p = 0,035	1 p = 0,986	1 p = 0,963

При проведении анализа зависимостей исследуемых показателей цитокинового профиля сыворотки крови беременных были выявлены статистически значимые корреляции (см.

табл.). Так, в основной группе исследуемых наблюдалась умеренная корреляция между уровнем ИЛ-1 β и ФНО- α ($\rho = 0,387$; $p = 0,034$); между содержанием рецептора к ИЛ-1РА и ФНО- α ($\rho = 0,399$; $p = 0,029$), а также между ИФН- α и уровнем ФНО- α ($\rho = 0,364$; $p = 0,048$). При этом не имели места данные статистической взаимосвязи как в контрольной группе, так и в группе сравнения, вероятно, вследствие того, что родоразрешение в основной группе происходило в конце второго — начале третьего триместра, в связи с этим в основной группе исследуемых отсутствовали корреляции между уровнем ИЛ-1 β и -8, имеющие место в контрольной группе и группе сравнения ($\rho = 0,328$; $p = 0,044$; $\rho = 0,385$; $p = 0,032$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при угрозе прерывания беременности содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови изменяются разнонаправленно.

Выводы

1. Угроза прерывания беременности развивается на фоне нарушения баланса про- и противовоспалительных ИЛ. Так отмечается значительное повышение ИЛ-8 и -2 при незначительных сдвигах показателей ИЛ-1 β , -6, -4.
2. При преждевременных родах с ЭНМТП и угрозе прерывания беременности в разы увеличиваются показатели ИФН- α , - γ .
3. У беременных женщин с угрозой прерывания и прервавшейся беременностью ФНО- α имеет тенденцию к снижению, что может служить прогностическим признаком угрозы прерывания.
4. Определение повышенного показателя ИЛ-8 в сыворотке крови во время беременности может улучшить раннюю диагностику прерывания беременности.

Список литературы

1. Авруцкая В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Авруцкая. — ФГУ РНИИАП, 2010.
2. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности) : пособие для врачей / В. И. Краснопольский [и др.]. — М., 2005. — Вып. 3.
3. Невынашивание беременности : учебное пособие / С. Е. Мельникова [и др.]. — СПб., 2006. — 17 с.
4. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2006. — С. 117–118.
5. Сухих Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. — М. : Изд-во РАМН, 2003. — С. 248–256.
6. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Иммунология. — 2005. — Т. 9, № 2. — С. 103–108.
7. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis / C. Chan [et al.] // Brit. J. Ophthalmol. — 2004. — Т. 88. — С. 1506–1509.
8. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy : differences between placental vasculogenesis and angiogenesis / R. Demir [et al.] // Placenta. — 2004. — Т. 25, № 6. — С. 560–572.
9. Elenkov I. IL-12, TNF- α and Hormonal Changes during Late Pregnancy and Early Postpartum : Implications for Autoimmune Disease Activity during These Times / I. Elenkov, R. Wilder, V. Bakalov // J. Clin. Endocr. — 2001. — Т. 86, № 10. — С. 4933–4938.

10. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells / J. Zhang [et al.] // Biol. Reprod. — 2003. — T. 69. — C. 404–411.

FORECASTING OF GESTATION COURSE AND PROPHYLAXIS OF PREMATURE BIRTHS BY CYTOKINES IDENTIFICATION

E. N. Kravchenko², A. V. Mishutina¹

¹*BHEOO «Clinical maternity hospital № 1» (Omsk c.)*

²*SEI HPE «Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment» (Omsk c.)*

The cytokine profile of blood serum of women with early premature births, threat of abortion and physiological pregnancy is investigated. Correlative relationship between indicators of cytokine profile within the investigated groups is established, characteristic of the most significant cytokines concerning the studied problem is performed. The content of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-2, TNF, antagonist of IL-1 β receptors, interferon alpha (IFN- α), interferon — gamma (IFN- γ) were defined by IFA method. It is established that content of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-2, IFN- α , IFN- γ in blood serum raises in various degree at threatened miscarriage in comparison with similar values at physiological pregnancy. The raised level of IL-8 indicator in blood serum during pregnancy indicates the development of complications of pregnancy and can be used as nonspecific marker for early diagnostics of miscarriage.

Keywords: habitual miscarriage, cytokines, chemokines, immune response.

About authors:

Kravchenko Elena Nikolaevna — doctor of medical sciences, assistant professor, head of obstetrics and gynecology chair of CPA RTS at SEI HPE «Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (3812) 23-02-93, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Mishutina Alesya Viktorovna — obstetrician-gynecologist of day patient department of female counselling centre at BHEOO «Clinical maternity hospital № 1», correspondence post-graduate student of obstetrics and gynecology chair of CPA RTS at SEI HPE «Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (3812) 94-01-47, e-mail: alesyadok@mail.ru

List of the Literature:

1. Avrutsky V. V. Dynamics of interleukin production at women with complicated pregnancy: autoref. dis. ... Dr. of medical sciences / V. V. Avrutsky. — FSE RSRIOP, 2010.
2. Preconceptive preparation of women with habitual miscarriage (pathogenetic justification, criteria of efficiency): guidance for doctors / V. I. Krasnopolsky [etc.]. — M, 2005. — Iss. 3.

3. Habitual miscarriage: guidance / S. E. Melnikova [etc.]. — SPb. 2006 . — 17 P.
4. Sidelnikova V. M. Proleptic childbirths. Proleptically born child / V. M. Sidelnikov, A.G. Antonov. — M: GEOTAR-media, 2006. — P. 117-118.
5. Sukhikh G.T. Immunology of pregnancy / G. T. Sukhikh, L. V. Vanko. — M: Publishing house of the Russian Academy of Medical Science, 2003. — P. 248-256.
6. Sukhikh G. T. Immune mechanisms in physiology and pregnancy pathology / G. T. Sukhikh, L. V. Vanko // Immunology. — 2005 . — V. 9, № 2. — P. 103-108.
7. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis / C. Chan [et al.] // Brit. J. Ophthal. — 2004. — T. 88. — C. 1506–1509.
8. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy : differences between placental vasculogenesis and angiogenesis / R. Demir [et al.] // Placenta. — 2004. — T. 25, № 6. — C. 560–572.
9. Elenkov I. IL-12, TNF- α and Hormonal Changes during Late Pregnancy and Early Postpartum : Implications for Autoimmune Disease Activity during These Times / I. Elenkov, R. Wilder, V. Bakalov // J. Clin. Endocr. — 2001. — T. 86, № 10. — C. 4933–4938.
10. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells / J. Zhang [et al.] // Biol. Reprod. — 2003. — T. 69. — C. 404–411.